

ARTICLE PRINCIPAL
recouvrant en partie

LA THESE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

par

Mme LUCHE-RONTEIX

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse: Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives

soutenue le 26 novembre 1970 devant la Commission d'Examen

Melle FICINI Président

MM. KAGAN Examineurs

JACQUES

FELKIN

N° 453. — Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives.

I. — Préparation, pureté optique et chloration de diverses cétones optiquement actives (*),

par Marie-Jacqueline LUCHE-RONTEIX, Sonia BORY, Maya DVOLAITZKY,
Robert LETT et Andrée MARQUET.

(Collège de France. Laboratoire de chimie organique des hormones,
Laboratoire associé au CNRS, Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 16.2.70.)

Diverses cétones optiquement actives, possédant un seul carbone asymétrique, en α du carbonyle, dérivés de l'indanone-1, de la tétralone-1 ou de la désoxybenzoïne ont été préparées et leur pureté optique a été déterminée.

Traitées par le chlore dans le chloroforme, elles conduisent à des cétones α chlorées qui ont été identifiées. Certaines de ces cétones chlorées possèdent une activité optique et ont pu être obtenues optiquement pures par cristallisation.

Le mécanisme classiquement admis pour l'halogénéation des cétones en milieu acide suppose le passage par l'énol au cours du stade lent de la réaction. Il implique que l'halogénéation de cétones optiquement actives possédant un seul carbone asymétrique celui sur lequel se fait l'halogénéation, conduise à une cétone α -halogénée racémique. Or nous avons décrit dans des notes préliminaires quelques exemples de chlurations ou bromations qui se font avec rétention d'activité optique (1, 2).

Pour étudier ce type d'halogénations, nous avons été amenés à préparer un certain nombre de cétones optiquement actives, ainsi qu'un couple d'isomères *cis-trans*, les deux diméthyl-2,3 indanones-1. (Le phénomène qui est à l'origine de la rétention d'activité optique dans les cas précédents doit se traduire ici par la formation à partir des deux isomères de produits d'halogénéation de composition différente.)

La synthèse et la chloration de ces cétones sont décrites dans ce mémoire. Dans un article ultérieur, portant sur l'interprétation du phénomène, nous justifierons le choix de ces composés et nous discuterons les rendements optiques observés, lesquels dépendent beaucoup des conditions (solvant, concentration...). Nous nous bornerons ici à décrire les cétones chlorées, dont nous avons dans certains cas déterminé la pureté optique.

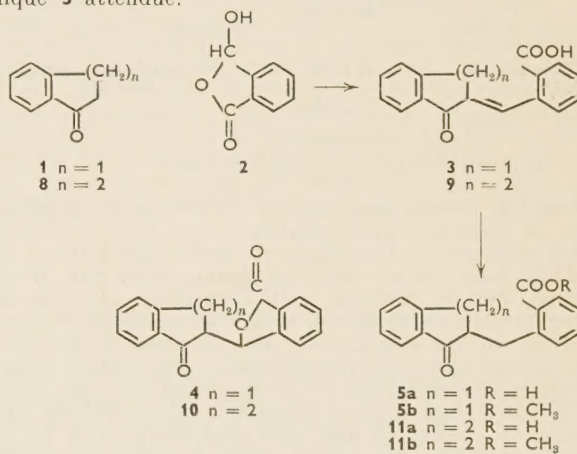
I. — Synthèse, dédoublement et pureté optique des cétones.

a) *o*-Carboxybenzyl-2 indanone-1 **5a**.

Ce céto acide, qui a déjà fait l'objet de nombreuses études (3, 4, 5) a été préparé pour la première fois par

LEUCHS (3 a). Nous avons reproduit cette synthèse, mais elle ne conduit au produit cherché qu'avec un faible rendement. La nécessité d'obtenir des quantités importantes de **5a** nous a amenés à mettre au point une autre voie d'accès.

La condensation en milieu alcalin de l'indanone-1 **1** et de l'acide phthalaldéhydique **2** conduit à la cétone éthylénique **3** attendue.



De nombreuses benzylidène indanones-1 ont été préparées par cette méthode (6), mais une difficulté apparaît ici, liée à la présence du groupe carboxyle qui peut s'additionner sur la double liaison pour conduire à la lactone **4** (*). Il est nécessaire de respecter scrupuleusement les conditions expérimentales que nous décrivons si l'on veut obtenir **3** avec un bon rendement. L'hydrogénation cataly-

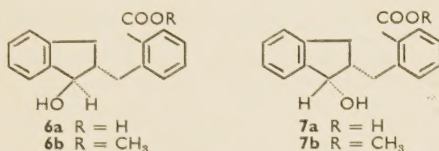
(*) Ce travail recouvre une partie de la thèse de Doctorat d'État ès Sciences Physiques que M. J. LUCHE doit soutenir devant la Faculté des Sciences de Paris.

(*) Il est possible d'hydrogénoxyler **4** en céto-acide **5a** par le zinc et l'acide acétique mais les rendements de cette opération ne dépassent pas 35 %.

tique de **3** donne le céto-acide **5 a** qui est dédoublé par la brucine.

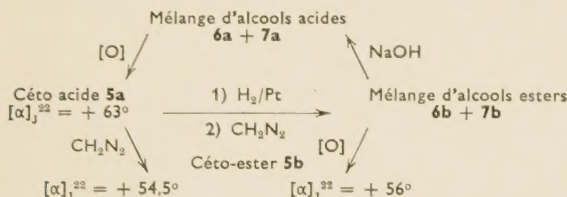
Le dédoublément de ce composé est cité comme un exemple classique de transformation asymétrique du second ordre (7). D'après LEUCHS (3 b), on obtient en effet, à partir du racémique, en une seule cristallisation, le sel de brucine de l'acide (+) avec un rendement de 90 % (le sel de l'acide (+) moins soluble, précipite et, le sel resté en solution se racémisant rapidement, il y a déplacement de l'équilibre). LEUCHS observe pour l'acide régénéré un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$. En fait la pureté optique de ce céto-acide n'a jamais été déterminée. Il est très facilement racémisable et le produit que nous avons obtenu, à partir d'un même échantillon de sel de brucine (préparé dans les conditions décrites par LEUCHS) possède un pouvoir rotatoire variable selon les essais : $+60^\circ < [\alpha]_D^{20} < +73^\circ$.

Pour le problème qui nous intéresse, la détermination du rendement optique de l'halogénéation, la connaissance de la pureté optique du produit de départ était importante. Nous l'avons déterminée par la méthode suivante, qui a été également utilisée pour les composés du même type **11 a**, **15 a**, **24** (*). Après réduction et estérification de **5 a**, on obtient le mélange des deux alcools esters **6 b** et **7 b**. Le dérivé *trans* **6 b** est cristallisé et peut être obtenu optiquement pur par recristallisation (10). Nous avons vérifié qu'il s'agit de l'antipode pur par la méthode calorimétrique de FOUQUEY et JACQUES (11).



L'oxydation selon BROWN (12) de cet alcool fournit un céto ester $[\alpha]_D^{22} = +77^\circ$, ce qui correspond, pour le céto acide **5 a**, à un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{22} = +89^\circ$ (**).

Nous avons vérifié que cette oxydation se faisait sans racémisation par la corrélation ci-dessous :



Ce résultat montre également qu'il n'y a pas de racémisation au cours de l'hydrogénation.

La méthode de dédoublément décrite par LEUCHS ne conduit donc pas au céto-acide optiquement pur. Il est certain qu'il se racémise partiellement au cours de sa régénération à partir du sel. Mais le sel de brucine obtenu dans les conditions indiquées n'est pas constitué d'un seul diastéréoisomère. Une cristallisation supplémentaire n'augmente pratiquement pas le pouvoir rotatoire; par contre nous avons observé qu'en formant le sel en solution plus diluée, on obtient en une seule cristallisation un sel de brucine correspondant à un acide de meilleure pureté optique $[\alpha]_D^{22} = +84^\circ$.

(*) La plupart des méthodes directes de détermination de la pureté optique (8) nécessitent des conditions expérimentales qui provoqueraient une racémisation au moins partielle du produit. La méthode de GUERRÉ et al. (9) (dosage par RMN de sels diastéréoisomères) n'a donné aucun résultat; on n'observe pas de dédoubléments des signaux.

(**) Tous les pouvoirs rotatoires ont été pris sur des produits purs (homogènes en CCM) mais non distillés ou recristallisés, car ces opérations auraient modifié leur pureté optique. La précision des valeurs indiquées s'en trouve donc affectée.

b) *o*-Carboxybenzyl-2 tétralone-1 **11 a**.

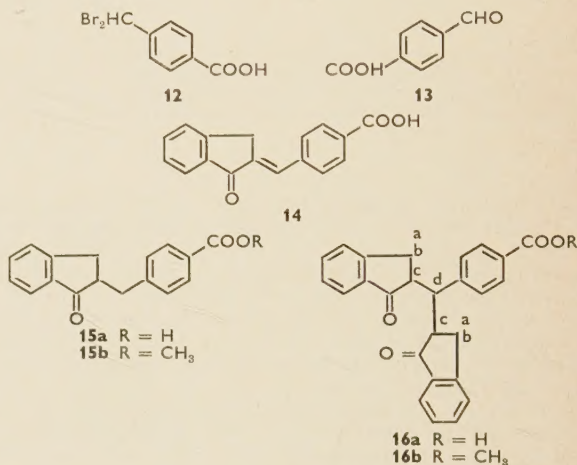
Ce céto-acide a été préparé par la même méthode que son homologue **5 a** : condensation de la tétralone-1 **8** et de l'acide phthalaldéhydique **2** et hydrogénation de la cétone éthylénique **9** obtenue. Comme dans la synthèse précédente, il peut se former, lors de l'étape de condensation, la lactone **10**. Le produit est dédoublé par la brucine. En une seule cristallisation, on obtient avec un rendement de 82 %, un sel qui fournit un acide dont le pouvoir rotatoire varie, selon les essais : $-20^\circ < [\alpha]_D^{22} < -26^\circ$.

Le pouvoir rotatoire maximum a été déterminé comme précédemment. L'oxydation d'un alcool ester optiquement pur (10) fournit le céto ester $[\alpha]_D^{22} = -46^\circ$, ce qui correspond à un acide $[\alpha]_D^{22} = -33^\circ$. Donc, dans ce cas également, on observe lors du dédoublément une transformation asymétrique du second ordre, mais l'acide obtenu n'est pas optiquement pur.

c) *p*-Carboxybenzyl-2 indanone-1 **15 a**.

1^{re} méthode.

La condensation de l'indanone-1 **1** et de l'acide téréphthalaldéhydique **13** conduit au composé **14** qui est hydrogéné en céto-acide **15 a**.

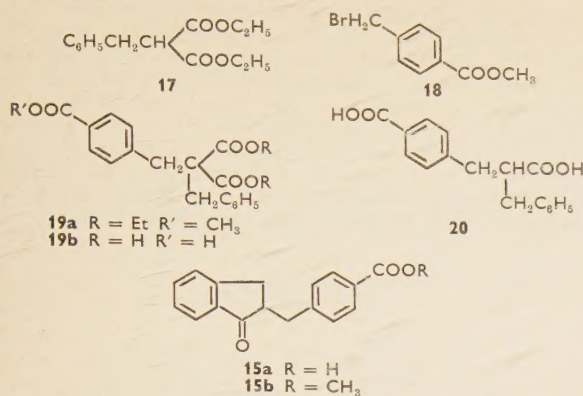


Mais on rencontre ici deux difficultés : l'acide téréphthalaldéhydique **13**, obtenu par hydrolyse en présence de carbonate de calcium selon (13) de l'acide *p*, α -dibromotoluïque **12**, est très facilement oxydable, et difficile à purifier. On ne peut surtout pas éviter, au cours de la condensation, la formation du composé **16 a** qui résulte de l'addition selon MICHAEL d'une deuxième molécule d'indanone-1 sur le céto-acide **14**, ce qui abaisse considérablement le rendement de cette synthèse.

2^e méthode.

L'alkylation du monobenzylmalonate d'éthyle **17** par l'ester méthylique de l'acide *p*, α -bromotoluïque **18** (14) conduit avec un bon rendement au triester **19 a**.

La saponification de **19 a** donne un mélange de triacide **19 b** et de diacide **20**. La décarboxylation par chauffage du mélange brut de saponification fournit **20** avec un rendement de 90 %. La cyclisation de **20** par l'acide polyphosphorique est totale et univoque (d'après la CCM). Le céto-acide **15 a** obtenu est dédoublé par la quinine. Le dédoublément exige ici des cristallisations fractionnées. On n'observe pas de transformation asymétrique du second ordre comme avec les céto-acides **5 a** et **11 a**. Le phénomène est probablement lié dans ces deux exemples à la participation du groupe carboxyle à l'énolisation, participation qui a été mise en évidence par RAPPE (5) dans le cas de **5 a**.



Après plusieurs cristallisations du sel de quinine, le pouvoir rotatoire maximum observé pour le céto-acide **15 a** est $[\alpha]_D^{22} = +165^\circ$. La pureté optique a été déterminée par la même méthode que précédemment. L'oxydation d'un alcool ester optiquement pur (**10**) conduit à un céto-ester **15 b** $[\alpha]_D^{22} = +186^\circ$ ce qui correspond à un acide $[\alpha]_D^{22} = +205^\circ$.

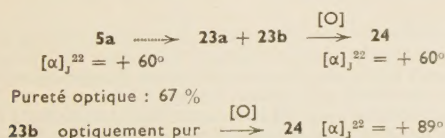
d) [*o*-hydroxy-1' méthyl-1' éthyl benzyl]-2 indanone-1 **24** et [*o*-isopropyl benzyl]-2 indanone-1 **27**.

Ces composés qui n'ont pas de fonction acide permettant un dédoublement facile ont été préparés à partir du céto-acide **5 a** optiquement actif. Il fallait pour cela utiliser une suite de réactions permettant de transformer le groupe carboxyle en groupe isopropyle ou diméthyl carbinol en évitant au maximum la racémisation très facile de **5 a**. Nous avons protégé le centre asymétrique en hydrogénéant catalytiquement la fonction cétone en présence de platine. Cette réduction se fait rapidement, en milieu neutre, mais elle donne de nombreux produits secondaires et ne conduit aux alcools désirés qu'après une séparation difficile et avec un rendement médiocre. C'est pourquoi la synthèse a d'abord été mise au point sur le produit racémique où la réduction par le borohydrure de potassium dans l'éthanol donne quantitativement le mélange des deux hydroxy-acides **6 a** + **7 a**. La suite de réactions a été poursuivie sur le mélange, puisque la dernière étape devait supprimer le nouveau centre d'asymétrie.

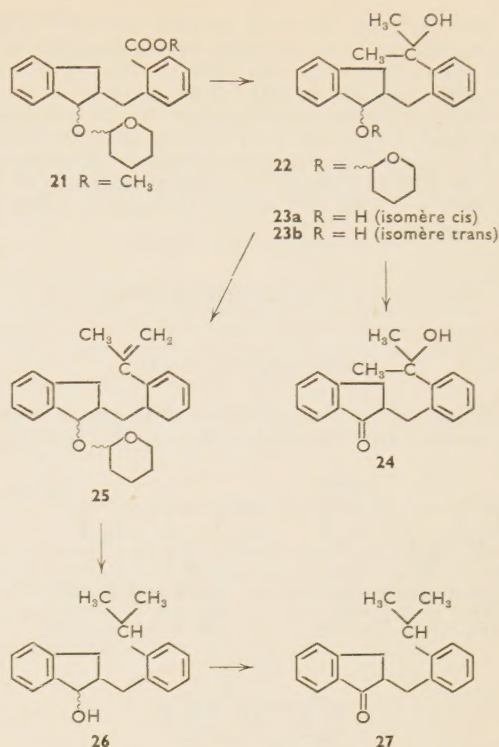
Le mélange d'isomères **21** obtenus après estérification de la fonction acide et protection du groupe hydroxyle sous forme de dérivés tétrahydropyranylés fournit, par action du magnésien de l'iodure de méthyle, le mélange d'alcools tertiaires **22**.

Le produit cherché **24** est obtenu après décétalisation à froid de **22** et oxydation douce selon BROWN (12). Malgré les précautions prises la cétone **24** est accompagnée de traces de composé éthylénique correspondant à la déshydratation de l'alcool tertiaire, qui sont éliminées par chromatographie. Quand on opère en série optiquement active il faut utiliser **24** sans purification car la chromatographie sur silice provoque la racémisation.

Comme nous avons vu que l'hydrogénation catalytique de **5 a** et la réoxydation finale des alcools se faisaient sans racémisation, la pureté optique de **24** doit être la même que celle de l'échantillon de **5 a** utilisé. Nous avons pu le confirmer par les réactions suivantes :



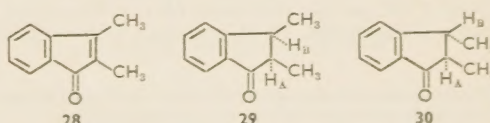
La pureté optique de **24** $[\alpha]_D^{22} = +60^\circ$ est donc de 67 %, c'est-à-dire la même que celle de l'acide **5 a** utilisé.



Pour obtenir le composé **26** il fallait remplacer l'hydroxyle tertiaire par un hydrogène sans attaquer l'autre hydroxyle benzylique. L'hydrogénolyse de **22** par le palladium sur charbon dans l'éthanol ne se fait pas dans les conditions utilisées. En présence de traces d'acide perchlorique c'est le groupe tétrahydro-pyranyloxy qui est hydrogéné préférentiellement. La déshydratation par POCl_3 dans la pyridine à chaud conduit à l'élimination simultanée de ce groupe et de l'hydroxyle tertiaire. Par contre à froid on obtient **25** avec un rendement d'environ 30 %. L'hydrogénation en présence de palladium sur charbon suivie de décétalisation fournit les alcools **26**. L'oxydation selon BROWN (12) donne l'*o*-isopropyl benzyl-2 indanone-1 **27**. En partant d'un céto-acide **5 a** $[\alpha]_D^{22} = +65^\circ$ on obtient une cétone **27** $[\alpha]_D^{28} = +93^\circ$. Toutes les corrélations précédentes permettent d'affirmer que les deux composés ont même pureté optique, c'est-à-dire que le pouvoir rotatoire maximum de **27** est $[\alpha]_D^{28} = +127^\circ$.

e) *Cis* et *trans* diméthyl-2,3 indanone-1 **29** et **30**.

La *cis* diméthyl-2,3 indanone-1 **29** a été obtenue par hydrogénation catalytique de la diméthyl-2,3 indénone-1 **28**, synthétisée selon la méthode décrite par JACKMAN et LOWN (15). Ce mode de préparation détermine la configuration *cis* des deux méthyles, confirmée par l'isomérisation très aisée, par simple chauffage de **29** en son isomère *trans* **30**. Cette isomérisation rend extrêmement difficile la préparation du dérivé *cis* pur. Le produit que nous avons soumis à la chloration contenait de petites quantités de l'isomère *trans*.



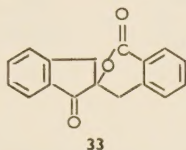
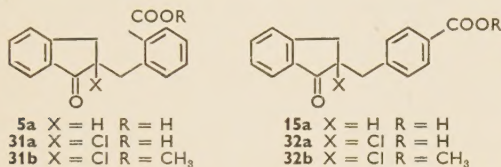
Le composé *trans* **30** a été préparé par cyclisation de l'acide *érythro* méthyl-2 phényl-3 butyrique selon (16). Le produit purifié par chromatographie, contient environ 10 % de l'isomère *cis* que nous n'avons pu éliminer.

En RMN, les constantes de couplage $J_{\text{H}_A\text{H}_B}$ sont respectivement égales à 7 et 5 cps pour les composés *cis* et *trans* **29** et **30**. Ces valeurs sont en accord avec les structures proposées. En effet on sait que le cycle pentagonal des indanones n'est pas plan (17) ce qui explique la faible différence observée.

II. — Chloration.

a) Céto-acides **5a** et **15a**.

La chloration des céto-acides **5a** et **15a** dans le chloroforme conduit aux céto-acides **31a** et **32a** optiquement actifs.

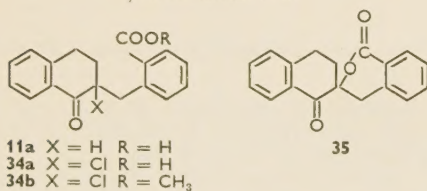


Dans les deux cas la chloration est totale et donne uniquement le produit monochloré.

Un échantillon du céto-acide chloré **31a** $[\alpha]_D^{22} = +61^\circ$ est recristallisé 2 fois dans l'acide acétique. On atteint ainsi une valeur maximum du pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$, valeur également obtenue par LEUCHS (30) (*). Cet acide, traité par le bicarbonate de sodium est transformé quantitativement en spiro lactone **33**, dont la pureté optique, déterminée par calorimétrie, est au minimum de 95 %. Le chlorure $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ est donc très proche de la pureté optique et la lactonisation s'effectue sans racémisation appréciable.

Par recristallisation du céto-acide chloré **32a** $[\alpha]_D^{22} = +6^\circ$ dans l'acide acétique, on obtient l'antipode pur. Le pouvoir rotatoire maximum observé, inchangé, par une nouvelle cristallisation, est $[\alpha]_D^{22} = +67^\circ$.

b) Céto-acide **11a**.

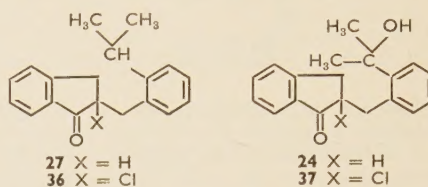


Le produit brut de chloration de **11a**, obtenu dans les mêmes conditions que précédemment, contient **34a** accompagné d'impuretés. La recristallisation dans l'acide acétique ou le benzène donne **34a** racémique. Ni la cristallisation, ni la purification par chromatographie de l'ester méthylique n'ont permis d'obtenir **34a** optiquement actif sans traces d'impuretés. C'est pourquoi pour déterminer

(*) La comparaison des spectres IR dans KBr de l'antipode et du racémique montre que celui-ci est un conglomerat.

le rendement optique de la réaction, nous avons transformé le produit brut de chloration en lactone **35** qui est purifiée aisément par chromatographie. Par analogie avec la réaction de lactonisation de **31a** en **33** nous supposons que la réaction se fait sans racémisation. Par cristallisation de **35** partiellement dédoublé, dans le méthanol, on obtient la lactone optiquement pure $[\alpha]_D^{22} = +19,5^\circ$. Ce pouvoir rotatoire n'est pas modifié par une nouvelle cristallisation et nous avons vérifié par calorimétrie qu'il s'agissait bien de l'antipode pur.

c) Cétones **24** et **27**.



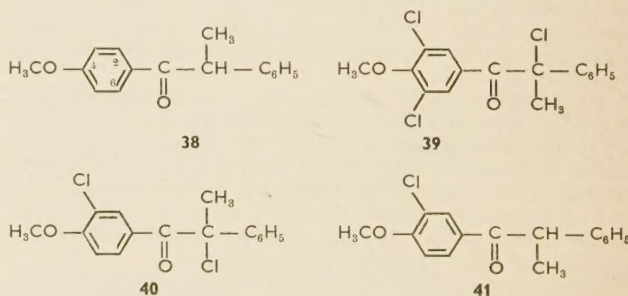
La chloration de la cétone **27** fournit la cétone chlorée **36**, exempte de tout produit secondaire. Cette cétone chlorée, liquide, possédant un faible pouvoir rotatoire et surtout un effet Cotton de très faible amplitude (par rapport aux autres cétones chlorées de la série), nous n'avons pas cherché à déterminer sa pureté optique.

La cétone **24** chlorée dans les conditions habituelles fournit un mélange très complexe à partir duquel on ne peut isoler la cétone chlorée attendue **37**. Si on fait la réaction à -23° , on peut isoler **37**, par chromatographie, avec un rendement d'environ 25 % (*).

Après plusieurs recristallisations d'un échantillon de **37** $[\alpha]_D^{22} = +25^\circ$, on obtient un pouvoir rotatoire maximum $[\alpha]_D^{22} = +158^\circ$. L'analyse thermique confirme qu'il s'agit de l'énantiomère pur.

d) Méthoxy-4 α méthyl désoxybenzoïne **38**.

Cette cétone a été préparée et dédoublée selon (18) par triage manuel des cristaux. La chloration dans le chloroforme fournit quatre produits séparés par chromatographie (**). Trois d'entre eux, **39**, **40** et **41** ont été identifiés par leurs spectres de RMN



Nous n'avons pas déterminé leur pureté optique. Dans le cas de **39** liquide, il n'existait aucune méthode simple

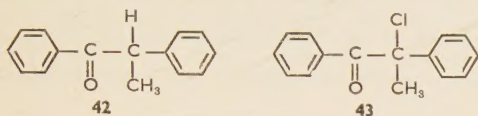
(*) Les difficultés sont dues à la déshydratation très facile de l'hydroxyle tertiaire. Le constituant principal du mélange qui a été également isolé mais pas complètement purifié possède d'après son spectre de RMN une chaîne isopropényle.

(**) L'expérience a été effectuée avec cinq équivalents de chlore, conditions dans lesquelles nous voulions étudier la réaction. La présence des divers produits chlorés n'est certainement pas due à l'excès de chlore employé, car nous avons observé qu'ils se forment simultanément dès le début de la réaction.

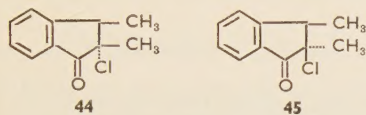
pour atteindre ce résultat. Le produit **40** est cristallisé mais par recristallisation, on isole le racémique et les quantités dont nous disposons ne nous ont pas permis d'aboutir au produit optiquement pur.

e) α -méthyl désoxybenzoïne **42**.

L' α -méthyl désoxybenzoïne optiquement active **42** a été préparée selon McKENZIE (19), à partir de la (+) alanine. Sa chloration conduit également à plusieurs dérivés chlorés. Nous avons identifié uniquement le produit monochloré **43** isolé par chromatographie. Il présente une activité optique pratiquement nulle.



f) *Cis* et *trans* diméthyl-2,3 indanones **29** et **30**.



La chloration de **29** ou **30** conduit au même mélange des deux cétones chlorées **44** et **45** identifiées dans leur spectre de RMN.

L'analyse des spectres de RMN de toutes les indanones et tétralones fera l'objet d'un prochain mémoire.

Nous remercions très vivement Mmes FOUQUEY et LECLERC qui ont déterminé les puretés optiques par calorimétrie.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Kofler. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans un tube de 10 cm avec un polarimètre Perkin-Elmer (mod. 141). Les spectres IR ont été enregistrés dans le nujol (sauf indication spéciale) à l'aide des Infracords 237 et 337 et les spectres UV sur le spectrophotomètre 137 UV Perkin-Elmer. Les spectres RMN ont été effectués dans le deutérochloroforme, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les résultats sont indiqués de la manière suivante: δ ppm/multiplicité, nombre de protons, [JHH]; les lettres s, d, q, o signifient respectivement singulet, doublet, quadruplet, octet. La pureté de tous les échantillons d'analyse a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (Kieselgel G, Merck).

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du CNRS que nous remercions vivement.

1. — Synthèse et dédoublement.

o-carboxybenzylidène-2 indanone-1 **3**.

2,5 g d'acide phthalaldéhydrique **2** et 2,2 g d'indanone-1 **1** sont dissous dans 40 cm³ d'éthanol et 30 cm³ de soude 1 N. Après 15 mn on ajoute de l'eau glacée et on extrait à l'éther. La phase aqueuse refroidie est acidifiée par SO₄H₂ 2,5 N. Le produit cristallisé est immédiatement essoré et lavé à l'eau. On obtient 4 g de **3** (Rdt = 91 %) ne contenant pas dans ces conditions de lactone **4**. Si l'on opère en milieu trop fortement alcalin ou si l'on augmente le temps de réaction et encore si lors de l'isolement on laisse séjourner le produit trop longtemps en milieu acide il se forme des quantités importantes de **4**. Si ce composé est présent la purification du produit de condensation n'est pas possible à ce stade, car le composé **3** continue à se transformer en lactone au cours des cristallisations.

Ester méthylique.

Recristallisation dans le méthanol, F = 146-147°.

Analyse C₁₈H₁₄O₃ (278,29): Calc. %: C 77,7 H 5,1
Tr. : 77,6 5,0.

IR: ν = 1 720 et 1 700 cm⁻¹.

UV éthanol: λ = 254 m μ , ϵ = 12 000 (épaulement);
 λ = 308 m μ , ϵ = 21 000.

o-carboxybenzyl-2 indanone-1 **5a**.

9,5 g de **3** sont hydrogénés dans 250 cm³ d'éthanol en présence de 1,5 g de Pd/C 5 %. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 7 g de **5a**, F = 145-146° (Rdt = 72 %). Le produit est recristallisé pour analyse dans le benzène, F = 145-146°.

Analyse C₁₇H₁₄O₃ (266,28): Calc. %: C 76,7 H 5,3
Tr. : 76,6 5,4.

IR: ν = 1 675, 1 690, 1 710 cm⁻¹.

(Céto-1 indanyl-2) phthalide **4**.

Si le produit brut de condensation contient la lactone **4**, on l'isole facilement en extrayant en milieu alcalin le mélange brut d'hydrogénation. Après recristallisation dans le benzène F = 178-180°.

Analyse C₁₇H₁₂O₃ (264,26): Calc. %: C 77,3 H 4,6
Tr. : 77,1 4,7.

IR: ν = 1 770, 1 710 cm⁻¹.

Passage du (céto-1 indanyl-2) phthalide **4** au céto-acide **5a**.

A 9,1 g de **4** dans 135 cm³ d'acide acétique on ajoute par petites fractions 18 g de poudre de zinc puis on porte à reflux pendant 2 h, on ajoute alors 250 cm³ d'eau et on extrait à l'éther. On obtient 8 g environ d'une huile qui, dissoute dans 60 cm³ de benzène, fournit 2,94 g de **5a**, F = 141-144° (Rdt = 32 %).

Dédoublement de **5a**.

1,13 g de brucine et 756 mg de **5a** racémique sont dissous dans 10 cm³ d'acétone en présence de traces d'eau. On obtient 1,75 g de sel cristallisé. L'acide est libéré de son sel dans CHCl₃ par SO₄H₂ 2,5 N: + 60° < [α]_D²¹ < + 73°. Si on fait le sel de brucine en solution 2 fois plus diluée, le rendement en sel est de 50 % mais le pouvoir rotatoire de **5a** est alors [α]_D²² = + 84°, [α]_D²² = + 93°, [α]_D²² = + 160° (C = 2,8, CHCl₃).

Ester méthylique **5b**.

5a [α]_D²² = + 65° donne par estérification **5b** de pouvoir rotatoire [α]_D²² = + 56° (C = 1,13, CHCl₃).

o-carboxybenzylidène-2 tétralone-1 **9**.

2 g d'acide phthalaldéhydrique **2** et 1,9 g de tétralone-1 **8** sont dissous dans 16 cm³ d'éthanol et 36 cm³ de soude 1 N. On laisse réagir pendant 2 h 30 à température ordinaire. Après traitement on obtient 3,3 g de cristaux F = 147-162° (Rdt = 91 %). D'après le spectre IR **9** contient des traces de lactone **10**.

Ester méthylique.

Recristallisé dans le méthanol, F = 115-117°.

Analyse C₁₉H₁₆O₃ (292,32): Calc. %: C 78,1 H 5,5
Tr. : 78,05 5,6.

IR: ν = 1 720, 1 670 cm⁻¹.

(Céto-1 tétralyl-2) phthalide **10**.

La recristallisation dans l'acétone aqueuse d'un échantillon de produit brut de condensation **9** donne la lactone **10**, F = 157-160°.

Analyse $C_{18}H_{14}O_3$ (278,29) : Calc. % : C 77,7 H 5,1
Tr. : 77,6 5,1.

IR: $\nu = 1\,765, 1\,678\text{ cm}^{-1}$.

o-carboxybenzyl-2 téralone-1 **11a**.

6 g de **9** brut dissous dans 125 cm³ d'éthanol sont hydrogénés en présence de 1,5 g de Pd/C à 5 %. On obtient une résine qui n'a pu fournir **11a** pur par cristallisation. On estérifie 5,7 g de produit brut et on chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane-AcOEt 8:2). On obtient 4,3 g d'ester **11b**. La saponification de 4,15 g de **11b** donne 3,7 g de **11a**, F = 118-119°. Après recristallisation dans le méthanol aqueux F = 119-120°.

Ester méthylique 11b.

Recristallisé pour analyse dans le méthanol, F = 88-90°.

Analyse $C_{19}H_{18}O_3$ (294,33) : Calc. % : C 77,5 H 6,2
Tr. : 77,4 6,2.

IR: $\nu = 1\,715, 1\,680\text{ cm}^{-1}$.

Dédoulement de 11a.

3,4 g de céto-acide et 5 g de brucine sont dissous à chaud dans 135 cm³ d'acétone en présence de traces d'eau. On obtient 6,7 g de sel (Rdt = 82 %). L'acide optiquement actif est libéré de son sel, dans le chloroforme, par SO_4H_2 2,5 N. Le pouvoir rotatoire de l'acide varie suivant les essais entre $-20^\circ < [\alpha]_D^{25} < -26^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = -26^\circ$, $[\alpha]_D^{226} = -30,5^\circ$, $[\alpha]_D^{226} = -62^\circ$ (C = 2,41, $CHCl_3$).

Analyse $C_{18}H_{16}O_3$ (280,31) : Calc. % : C 77,1 H 5,75
Tr. : 77,1 5,85.

Ester méthylique 11b.

L'estérification de l'acide **11a**, $[\alpha]_D^{22} = -26^\circ$ donne **11b** $[\alpha]_D^{22} = -36^\circ$, $[\alpha]_D^{226} = -41,5^\circ$, $[\alpha]_D^{226} = -81^\circ$ (C = 2,4, $CHCl_3$).

Acide p,α-dibromotoluïque 12.

L'acide *p*-toluïque est dibromé photochimiquement selon (20). 10 g d'acide conduisent à 17 g de produit cristallisé, F = 158-164°. Lors des divers essais de recristallisation une décomposition du produit a été observée. Il a donc été soumis tel quel à l'hydrolyse.

Acide téréphthalaldéhyde 13.

11,1 g d'acide **12** sont hydrolysés selon (13) on obtient 5,6 g de produit brut. Des essais de purification par sublimation, cristallisation dans l'eau, le dioxane ou le chloroforme, précipitation fractionnée à des pH différents, ont été effectués mais le rendement en produit purifié est très faible.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'ester méthylique.

F = 255-260°. Après 2 recristallisations dans le méthyl glycol, F = 266-268°.

Analyse $C_{15}H_{12}O_6N_4$ (344,28) : Calc. % : C 52,3 H 3,5
Tr. : 52,0 3,55.

IR: $\nu = 3\,300, 1\,720, 1\,630\text{ cm}^{-1}$.

p-carboxybenzylidène-2 indanone-1 **14**.

1,5 g d'acide **13** brut sont dissous dans 20 cm³ d'éthanol et 25 cm³ de soude 1 N. On ajoute par petites fractions 1 g d'indanone **1** (0,81 équivalents). 10 mn après la fin de l'addition, on traite le produit suivant le procédé habituel. Par précipitation fractionnée à pH 6 on élimine l'acide téréphthalique présent. La cristallisation du produit brut ou de son ester méthylique ne permet pas une purification efficace. Celle-ci est effectuée après hydrogénation.

Ester méthylique.

227 mg de produit brut estérifié donnent par cristallisation dans le méthanol 70 mg d'ester, F = 197-198°.

Analyse $C_{18}H_{14}O_3$ (278,29) : Calc. % : C 77,7 H 5,1
Tr. : 77,5 5,05.

IR: $\nu = 1\,720, 1\,700, 1\,640\text{ cm}^{-1}$.

p-carbométhoxybenzyl-2 indanone-1 **15b**.

4 g de **14** sont hydrogénés dans 300 cm³ d'éthanol en présence de 1,5 g de palladium sur charbon à 5 %. Le produit brut, estérifié, contient **15b**, **16b** et les deux alcools provenant de la réduction du carbonyle de **15b**. Après oxydation selon JONES, on obtient uniquement **15b** et **16b**. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange cyclohexane-AcOEt 7:3) on isole 1 g d'ester pur **15b**, F = 94-95°. Une fraction a été recristallisée dans le méthanol. F = 95°.

Analyse $C_{18}H_{16}O_3$ (280,31) : Calc. % : C 77,1 H 5,75
Tr. : 77,0 5,9.

IR: $\nu = 1\,720\text{ cm}^{-1}$.

Bis (oxo-1 indanyl-2) p-carbométhoxyphénylméthane **16b**.

Il est obtenu dans la chromatographie précédente, F = 168-170°. Après deux recristallisations dans le méthanol, F = 188-189°.

Analyse $C_{27}H_{22}O_4$ (410,4) : Calc. % : C 79,00 H 5,40
Tr. : 78,95 5,3.

IR: $\nu = 1\,730, 1\,710, 1\,620\text{ cm}^{-1}$.

UV: $\lambda = 246\text{ m}\mu$, $\epsilon = 42\,000$ $\lambda = 290-295\text{ m}\mu$, $\epsilon = 7\,000$ (éthanol);

Spectre de masse: pic moléculaire = 410.

RMN: 3,75/s, 3 H; 7 H aliphatiques: massif complexe: protons a et b analysés comme AB d'un ABX (abc), $\nu_a = 3,25$, $\nu_b = 2,8$ ($J_{ab} = 7$, $J_{bc} = 7,5$, $J_{ac} \approx 3,7$); protons c: sextuplet au 1^{er} ordre $\nu = 3,6$; proton d: triplet au 1^{er} ordre $\nu = 3,8$ ($J_{cd} \approx 7$); 12 H aromatiques: massif complexe entre 7 et 7,8.

p-carboxybenzyl-2 indanone-1 **15a**.

447 mg d'ester **15b** sont saponifiés (pendant 30 mn, par la soude dans l'éthanol aqueux), on essore après acidification 380 mg d'acide, F = 169-172° (Rdt = 90 %). Un échantillon est recristallisé dans un mélange acétone-hexane: F = 175-176°.

Analyse $C_{17}H_{14}O_3$ (266,28) : Calc. % : C 76,5 H 5,25
Tr. : 76,7 5,3.

IR: $\nu = 1\,710, 1\,700\text{ cm}^{-1}$.

Acide p,α-bromotoluïque.

10 g d'acide *p*-toluïque sont bromés photochimiquement selon (20). On obtient 10,3 g de produit, F = 225-226° (Rdt = 65 %) SALKIND (14) indique F = 223 °C.

Ester méthylique 18: F = 54°.

Benzyl p-carbométhoxybenzylmalonate d'éthyle **19a**.

2,18 g de benzyl malonate d'éthyle, en solution dans 35 cm³ du mélange DMSO-benzène 1:2 sont additionnées à de l'éthylate de sodium sec, préparé à partir de 200 mg de Na. On porte au reflux et on ajoute 2,00 g de **18** en solution dans 3 cm³ du même mélange DMSO-benzène. On maintient à reflux pendant 5 h 30. Après addition d'eau et extraction à l'éther, on obtient 3,42 g, F = 83-84°. La recristallisation dans le méthanol fournit 2,10 g; F = 88-89°.

Analyse $C_{23}H_{26}O_6$ (398,44) : Calc. % : C 69,3 H 6,6
Tr. : 69,5 6,7.

RMN: $\nu = 1,13/\text{t}$, 6 H ($J = 7$); 3,26/s, 4 H; 3,92/s, 3 H; 4,12/q, 4 H ($J = 7$); massif entre 7,28 et 8,06, 9 H.

Saponification du triester **19a**.

Une solution de 18,9 g de **19a** dans 150 cm³ de méthyl glycol, 80 cm³ d'eau et 70 cm³ de NaOH 10 N (5 équivalents) est chauffée durant 4 h au reflux. Après extraction à l'éther, la phase aqueuse est acidifiée par H₂SO₄ concentré, jusqu'à pH = 1. On obtient 7 g de produit cristallisé, F = 215-220°, qui d'après la CCM sur silice de l'ester méthylique (éluant hexane-AcOEt 7 : 3) est un mélange de diacide **20** et de triacide **19b**. Les eaux-mères sont extraites à l'éther et conduisent à 8,81 g de cristaux de triacide.

Acide benzyl *p*-carboxybenzylacétique **20**.

Les deux fractions obtenues ci-dessus sont décarboxylées par chauffage à 180-200° (bain métallique) durant 1 h 30 après fusion initiale à 230-240°. On obtient 15,8 g, F = 214-215°. On recristallise dans un mélange acétone-hexane, F = 214-215°.

Analyse C₁₇H₁₆O₄ (284,30) : Calc. % : C 71,8 H 5,7
Tr. : 71,95 5,7.

RMN: $\nu(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ = massif, 5 H, entre 2,8 et 3; massif 9 H entre 7,2 et 8,0.

p-carboxybenzyl-2 indanone-1 **15a**.

3 g du diacide **20** brut sont mis en suspension dans 65 g de PPA. La solution est agitée mécaniquement et chauffée dans un bain à 120-125° durant 9 h. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau et onessore le produit brun cristallisé : 2,86 g; F = 167-170°. D'après la CCM, le produit est pur, mais souillé par une résine en partie éliminée grâce à sa faible solubilité dans le benzène. Par recristallisation dans un mélange acétone-hexane, on obtient 1,7 g, F = 171-173° identique à un échantillon préparé par l'autre méthode.

Dédoublément de **15a**.

8 g de **15a** et 10,48 g de quinine sont dissous dans 185 cm³ d'éthanol. On obtient un premier jet de 10,4 g recristallisés à trois reprises dans l'éthanol en présence de 2 cm³ d'eau. On libère l'acide de son sel, dans le chloroforme par SO₄H₂ 2,5 N et on obtient un céto-acide **15a** de pouvoir rotatoire +140° < $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ < +165°. Lors d'une autre expérience de dédoublément nous n'avons pas pu obtenir pour le céto-acide un pouvoir rotatoire supérieur à 76°. Nous n'avons pas trouvé d'explication à ce phénomène.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +165^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,546} = +187^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,436} = +380^\circ$ (C=0,73, CHCl₃).

Ester méthylique **15b**.

15a $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +165^\circ$ (C = 0,75, CHCl₃) conduit à l'ester méthylique de pouvoir rotatoire :

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +150^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,546} = +175^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,436} = +340^\circ$ (C=0,88, CHCl₃).

o-carbométhoxy-benzyl-2 indanols-1 **6b** et **7b**.

A 2,1 g de céto-acide **5a**, F = 144-146° et 200 cm³ de méthanol on ajoute 5 g de borohydrure de potassium en solution dans 2 cm³ de méthanol et 2 cm³ d'eau. On laisse réagir 48 h à froid. Après traitement et estérification on obtient 2 g du mélange des deux hydroxy esters connus (10).

o-carbométhoxy-benzyl-2 tétrahydropyranyloxy-1 indanes **21**.

A 0,31 g du mélange précédent, en solution dans 10 cm³ d'éther, on ajoute 0,6 cm³ de dihydro-pyranne et 15 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On laisse en contact 18 h. Après traitement et purification par chromatographie sur plaque (éluant hexane-AcOEt 75 : 25) on obtient 0,36 g de **21** (Rdt = 90 %).

o-hydroxy-1' méthyl-1' éthylbenzyl]-2 indanone-1 **24**.

Au magnésien de l'iodure de méthyle préparé à partir de 2,6 g de magnésium, 6,8 cm³ d'iodure de méthyle et 65 cm³ d'éther, on

ajoute 2 g de **21**, on laisse à reflux pendant 5 h. Après extraction on obtient 2 g de **22** qui sont purifiés par chromatographie (éluant hexane-AcOEt 75 : 25).

o-hydroxy-1' méthyl-1' éthylbenzyl]-2 indanone-1 **24**.

On laisse réagir à température ordinaire, pendant 1 h, 2 g de **22** en solution dans 50 cm³ de méthanol en présence de 0,26 g d'acide *p*-toluène sulfonique. Après traitement, on obtient 1,5 g des diols **23a** et **23b**. 0,54 g en solution dans 25 cm³ d'éther sont traités par 2,7 cm³ de réactif de Brown. On laisse réagir 10 mn à 0°. On extrait à l'éther et on lave à CO₂HNa 5 %, puis à l'eau en présence de glace; on élimine le solvant à froid sous vide. Malgré les précautions prises **24** est accompagné de traces du produit de déshydratation de l'alcool tertiaire. Après purification par chromatographie sur plaque de silice (éluant hexane-AcOEt 75/25) on obtient 0,325 g de **24**. On recristallise deux fois dans le méthanol, F = 124-126°.

Analyse C₁₉H₂₀O₂ (280,35) : Calc. % : C 81,4 H 7,2
Tr. : 81,4 7,2.

o-isopropylidène benzyl-2 tétrahydropyranyloxy-1 indanes **25**.

On refroidit dans la glace 1,5 g de **22** en solution dans 7,5 cm³ de pyridine sèche et on ajoute 1,5 cm³ de POCl₃ également refroidi. On laisse réagir 12 h sous atmosphère d'azote. Après addition de glace, on extrait à l'éther, on obtient 0,74 g de produit brut que l'on purifie à 2 reprises sur plaques préparatives de silice (éluant : hexane-AcOEt 92 : 8) on obtient ainsi 0,4 g de **25**.

RMN: $\nu = 2,33$ H; entre 4,7 et 5,2, 2 H.

o-isopropyl benzyl-2 indanone-1 **27**.

L'hydrogénation de 0,2 g de **25** est effectuée dans 6 cm³ d'éthanol en présence de 50 mg de Pd/C 5 %. Le produit brut est dépyranyle et oxydé dans les conditions utilisées pour la préparation de **24**. La cétone **27** obtenue est recristallisée à deux reprises dans le mélange éther-méthanol F = 65-66°.

Analyse C₁₉H₂₀O (264,35) : Calc. % : C 86,3 H 7,6
Tr. : 86,6 7,8.

Obtention des composés **24** et **27** optiquement actifs.*o*-carbométhoxy-benzyl-2 indanols-1 **6b** et **7b**.

4,5 g de céto-acide **5a** optiquement actif $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +65^\circ$ (C = 1,8, CHCl₃) sont hydrogénés en solution dans 200 cm³ d'éthanol en présence de 0,9 g d'oxyde de platine. L'hydrogénation de la cétone s'accompagne toujours d'hydrogénéolyse des alcools formés. Le produit d'hydrogénation assez complexe est chromatographié après estérification sur plaque de silice (éluants hexane-AcOEt 8 : 2), on obtient 2,18 g du mélange des deux hydroxy esters **6b** et **7b**.

o-hydroxy-1' méthyl-1' éthylbenzyl]-2 indanol-1 **23b**.

Lors d'une expérience l'hydroxyester *trans* **6b** a pu être isolé pur. La synthèse effectuée sur cet échantillon conduit au diol **23b**. Recristallisé dans un mélange chloroforme-éther, il possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6^\circ$ (C = 0,54, CHCl₃), F = 94-98°. On le recristallise à plusieurs reprises dans un mélange méthanol-eau, on obtient un pouvoir rotatoire, incliné par une nouvelle cristallisation de :

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,546} = +12^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22,436} = +25^\circ$ (C = 1,15, CHCl₃).

o-hydroxy-1' méthyl-1' éthylbenzyl]-2 indanone-1 **24**.

Par la suite de réactions décrites précédemment pour le composé racémique on obtient à partir du mélange **6b** + **7b** provenant d'un échantillon de **5a** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +60^\circ$ le composé accompagné de traces de produit de déshydratation de l'alcool tertiaire **24** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +62^\circ$. En raison des dangers de racémisation le mélange brut d'oxydation a été utilisé pour les expériences

de chloration. L'oxydation de **23b** $[\alpha]_D^{22} = +10^\circ$ donne **24** $[\alpha]_D^{22} = +89^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +101^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +159^\circ$ (C=1,45, CHCl_3).

o-isopropyl benzyl-2 indanone-1 **27**.

La cétone obtenue à partir d'un céto-acide **5a** $[\alpha]_D^{28} = +65^\circ$ possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{28} = +93^\circ$, $[\alpha]_D^{28} = +110^\circ$, $[\alpha]_D^{28} = +212^\circ$ (C=2, CHCl_3).

Diméthyl-2,3 indène-2 one-1 **28**.

Préparée selon (15) : F = 78° .

Cis-diméthyl-2,3 indanone-1 **29**.

550 mg d'indénone-1 **28** en solution dans 10 cm^3 d'alcool sont hydrogénés en présence de 250 mg de Pd/C 5 %. On chasse le solvant sous vide à froid. D'après son spectre de RMN le produit d'hydrogénation contient environ 80 % de l'isomère *cis* **29**, 18 % de l'isomère *trans* **30** et 2 % d'alcools provenant de la réduction du groupe carbonyle.

Acide méthyl-2 phényl-3 butyrique.

Cet acide est obtenu selon (15). Après 2 recrystallisations dans le mélange acétate d'éthyle-hexane, F = 133° . D'après (15) il s'agit du composé érythro. L'échantillon analytique a été sublimé à 130° sous 0,1 mmHg.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178,22) : Calc. % : C 74,1 H 7,9
Tr. : 74,3 7,8.

RMN : $\nu(\text{CDCl}_3)$ = 0,90/d, 3 H (J = 7); 1,24/d, 3 H (J = 7); 2,52/o, 1 H (J = 7, J = 10); 2,84/o, 1 H (J = 7, J = 10); massif complexe entre 7,06 et 7,38, 5 H; 12/pic large, 1 H.

Trans diméthyl-2,3 indanone-1 **30**.

L'acide précédent est transformé en diméthyl-2,3 indanone-1 **30** selon (16). Par chromatographie sur plaque de silice (éluant : hexane-AcOEt 92 : 8) on obtient après 4 éluions, la cétone **30** qui contient toujours son isomère *cis* (9 % environ d'après la RMN).

Un échantillon du mélange a été distillé sous 0,1 mmHg.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ (160,20) : Calc. % : C 82,5 H 7,55
Tr. : 82,4 7,5.

Méthoxy-4 α méthyl désoxybenzoïne **38**.

L'énantiomère (—) de **38**, synthétisé à partir de l'acide hydropique, est obtenu par triage manuel des cristaux selon (18). F = 80° . $[\alpha]_D^{21} = -121^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = -143^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = -316^\circ$ (C = 0,52, CH_3COCH_3).

RMN : 1,47/d, 3 H (J = 7); 3,72/s, 3 H; 4,55/q, 1 H (J = 7); 6,76/d, 2 H (H_3 et H_5) J = 9; massif entre 7,1 et 7,3/5 H; 7,86/d, 2 H (H_2 et H_6) J = 9.

α -méthyl désoxybenzoïne **42**.

Préparé selon McKENZIE (19) à partir de la (+) alanine :

$[\alpha]_D^{20} = +216^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +254^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +570^\circ$ (C=1,4 CHCl_3), F = $32-32,5^\circ$; Litt. : $[\alpha]_D^{17} = +260^\circ$ (C = 1,07, CHCl_3), F = $34-35^\circ$.

Oxydation des alcools optiquement actifs en cétone.

Elles ont été effectuées par la méthode de Brown dans les conditions expérimentales décrites pour le composé **24**.

II. — Chloration.

Procédé général.

La cétone en solution dans le chloroforme est traitée par un excès (environ 10 équivalents) d'une solution de chlore dans le chloroforme. Les expériences ont été effectuées sauf indication spéciale à une concentration en cétone de l'ordre de 0,15 mole/l, pendant 30 mn à la température ordinaire. L'excès de chlore et le chloroforme sont chassés sous vide à froid.

Chloro-2 o-carboxybenzyl-2 indanone-1 **31a**.

La CCM de l'ester méthylique **31b** du produit brut dans les systèmes benzène-méthanol 99 : 1 et hexane-AcOEt 70 : 30 ne révèle qu'un seul composé. Trois recrystallisations dans l'acide acétique d'un échantillon $[\alpha]_D^{22} = +74^\circ$ donne **31a** optiquement pur. F = $177-179^\circ$.

$[\alpha]_D^{22} = +149^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +176^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +380^\circ$ (C = 1,12 CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ (C = 1,05, CH_3COOH).

IR : $\nu = 1730, 1680 \text{ cm}^{-1}$.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$ (300,72) : Calc. % : C 67,9 H 4,35
Tr. : 68,05 4,5.

Spirolactone de l'o-carboxybenzyl-2 indanol-2 one-1 **33**.

300 mg du céto-acide chloré **31a** optiquement pur $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ sont dissous dans une solution saturée de CO_2Na_2 . Au bout de quelques minutes **33** cristallise. On obtient 263 mg F = $170-174^\circ$ $[\alpha]_D^{21,5^\circ} = +66^\circ$ (C = 0,95, benzène); 63 mg recrystallisés dans 3 cm^3 d'éthanol donnent 47 mg, F = 178° .

$[\alpha]_D^{21,5^\circ} = -70^\circ$, $[\alpha]_D^{21,5^\circ} = -73^\circ$, $[\alpha]_D^{21,5^\circ} = -89^\circ$, $[\alpha]_D^{21,5^\circ} = -209^\circ$ (C=0,81 benzène); LEUCHS indique : F = $175-176^\circ$, $[\alpha]_D = -65,3^\circ$ (benzène).

IR : $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$.

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (264,27) : Calc. % : C 77,3 H 4,6
Tr. : 77,3 4,5.

Chloro-2 p-carboxybenzyl-2 indanone-1 **32a**.

Le produit de chloration estérifié est pur dans les deux systèmes éluants utilisés pour **31a**. La recrystallisation de 1,28 g de **32a** $[\alpha]_D^{22} = +6^\circ$ dans l'acide acétique fournit 744 mg, F = $224-228^\circ$ de produit racémique. Aux eaux-mères on ajoute de l'eau, on essore le chlorure optiquement actif que l'on recrystallise dans l'acide acétique. En répétant plusieurs fois ces deux opérations, on obtient **32a** $[\alpha]_D^{22} = +54^\circ$. A ce stade l'antipode devient moins soluble que le racémique et par cristallisation dans l'acide acétique on obtient un pouvoir rotatoire maximum inchangé par une nouvelle cristallisation.

$[\alpha]_D^{22} = +67^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = +81^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = +204^\circ$; (C = 0,25, CH_3COOH).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$ (300,72) :

Calc. % : C 67,9 H 4,35 Cl 11,8
Tr. : 67,4 4,7 11,8.

Ester méthylique **32b**.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$ (314,75) : Calc. % : C 68,7 H 4,8
Tr. : 68,8 4,9.

Chloro-2 o-carboxybenzyl-2 tétralone-1 **34a**.

L'ester méthylique **34b** du produit brut présente des impuretés en CCM (éluant benzène-méthanol 99,5 %). La recrystallisation dans l'acide acétique ou dans le benzène conduit au produit racémique, F = $185-187^\circ$.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$ (314,76) : Calc. % : C 68,8 H 4,8
Tr. : 68,7 4,8.

Le produit optiquement actif obtenu par concentration des eaux-mères est difficile à purifier.

Spirolactone de l'o-carboxybenzyl-2 indanol-2 one-1 35.

2,1 g environ de chlorure **34a** $[\alpha]_D^{22} = -25^\circ$ sont dissous dans 40 cm³ d'eau et 20 cm³ d'une solution saturée de CO₂Na₂. On essore la lactone formée, on obtient ainsi 1,142 g, F = 175-182°, $[\alpha]_D^{22} = +15^\circ$. Par recristallisation dans le méthanol on obtient 643 mg, F = 188°, $[\alpha]_D^{22} = +19^\circ$. Une deuxième recristallisation donne 440 mg, F = 188-189°, $[\alpha]_D^{22} = +19,5^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +22^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +42^\circ$ (C = 0,77, CHCl₃). L'analyse calorimétrique d'un échantillon $[\alpha]_D^{22} = +19,5^\circ$ confirme qu'il est optiquement pur.

Analyse C₁₈H₁₄O₃ (278,29) : Calc. % : C 77,7 H 5,1
Tr. : 78,0 5,2.

Chloro-2 o-[hydroxy-1' méthyl-1' éthylbenzyl]-2 indanone-1 37.

La chloration est effectuée à -23° pendant 10 mn. Le produit brut est déposé sur plaque (éluant hexane/AcOEt 3:1). On isole **37** avec un rendement de l'ordre de 25 % $[\alpha]_D^{22} = +25^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +30^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = +61^\circ$ (C = 3,1, CHCl₃).

Des échantillons de **37** provenant de plusieurs chlurations sont rassemblés et recristallisés à plusieurs reprises dans un mélange méthanol-eau. On obtient un pouvoir rotatoire maximum de $[\alpha]_D^{22} = +158^\circ$ (C = 1, CHCl₃) inchangé par une nouvelle cristallisation, F = 136°. L'analyse thermique de cet échantillon indique une pureté optique supérieure à 98 %.

Analyse C₁₉H₁₉O₂Cl (314,82) :

Calc. % : C 72,5 H 6,1 Cl 11,3
Tr. : 72,3 6,1 11,6.

Chloro-2 o-isopropyl benzyl-2 indanone-1 36.

La chloration est effectuée pendant 1 h. Le produit huileux obtenu est pur en CCM et cristallise en masse. $[\alpha]_D^{22} = 7^\circ$ (C = 2,43, CHCl₃). Par recristallisation dans le mélange pentane-éther, puis dans le méthanol aqueux, on obtient le produit racémique. F = 82°.

Analyse C₁₉H₁₉OCl (298,81) :

Calc. % : C 76,4 H 6,4 Cl 11,9
Tr. : 76,35 6,3 12,05.

Chloration de la méthoxy-4 α-méthyl désoxybenzoïne 38.

La cétone **38** se chlorure très lentement. Après traitement avec 5 équivalents de chlore pendant 17 h, on obtient 4 produits chlorés qui sont séparés par chromatographie sur plaque : en premier lieu dans le système hexane-AcOEt 90:10 puis benzène-méthanol 99/1.

Méthoxy-4 dichloro-3,5 α-chloro α-méthyl désoxybenzoïne 39.

Une fraction est distillée sous 1 mmHg et ne présente aucune trace d'impureté en RMN. $[\alpha]_D^{22} = -6^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = -7^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = -13^\circ$ (C = 3, CHCl₃).
RMN: 1,98/s, 3 H; 3,82/s, 3 H; massif entre 7,2 et 7,6, 5 H; 7,65/s, 2 H (H₂ et H₆).

Analyse C₁₆H₁₃O₂Cl₃ (343,6) :

Calc. % : C 55,9 H 3,8 Cl 30,95
Tr. : 55,5 3,8 31,7.

Méthoxy-4 chloro-3 α-chloro α-méthyl désoxybenzoïne 40.

La recristallisation dans l'hexane de 1,4 g de **40** (provenant de plusieurs expériences de chloration) fournit d'abord 875 mg de produit racémique. F = 89-94°.

Les eaux-mères (445 mg) sont alors purifiées sur plaque de silice (benzène-MeOH 99:1) et donnent 245 mg de produit $[\alpha]_D^{22} = -20^\circ$. La recristallisation dans l'hexane de ces 245 mg donne 66 mg. $[\alpha]_D^{22} = -4^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = -9,1^\circ$.
RMN: 1,98/s, 3 H; 3,82/s, 3 H; 6,7/d, 1 H (H₅); massif entre 7,2 et 7,5, 5 H; entre 7,52 et 7,68, 1 H (H₆), 7,88/d, 1 H (H₂).

Analyse C₁₆H₁₄O₂Cl₂ (309,18) :

Calc. % : C 62,15 H 4,6 Cl 22,9
Tr. : 62,3 4,7 22,8.

La purification des eaux-mères qui contiennent le produit optiquement actif n'a pu être menée à son terme en raison du manque de produit.

Méthoxy-4 chloro-3 α-méthyl désoxybenzoïne 41.

$[\alpha]_D^{22} = -74^\circ$, $[\alpha]_D^{22} = -93^\circ$; $[\alpha]_D^{22} = -206^\circ$. Après recristallisation dans le méthanol, F = 99°.
RMN: 1,48/d, 3 H (J = 7); 3,82/s, 3 H; 4,54/q, 1 H; 6,78/d, 1 H (H₅) J = 9; 7,2/s 5 H; 7,8/q 1 H (H₆); 7,97/d 1 H (H₂).

Analyse C₁₆H₁₅O₂Cl (274,73) :

Calc. % : C 69,9 H 5,5 Cl 12,9
Tr. : 70,0 5,3 12,9.

α-méthyl α-chloro désoxybenzoïne 43.

La chloration de **42** est effectuée à une concentration de 0,05 mole/l pendant 10 h. Il reste une quantité importante de produit de départ. Par chromatographie on isole **43** racémique. F = 47-48°.

Analyse C₁₅H₁₃OCl (244,71) : Calc. % : C 73,7 H 5,4
Tr. : 73,7 5,6.

Chloro-2 diméthyl-2,3 indanones-1 44 et 45.

La chloration des cétones **29** et **30** a été effectuée en utilisant 15 équivalents de chlore pendant 15 mn. Le mélange des cétones chlorées est dosé par RMN. On obtient 43 % de **45** et 57 % de **44** dans les deux cas. Un échantillon du mélange des deux cétones chlorées est distillé sous 1 mmHg, Eb ≈ 110°.

Analyse C₁₁H₁₁OCl (194,65) :

Calc. % : C 67,9 H 5,7 Cl 18,2
Tr. : 67,7 5,7 18,5.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. J. RONTEIX et A. MARQUET, *Tetrahedron Letter*, 1966, **46**, 5801.
- (2) M. DVOLAITZKY, M. J. LUCHE-RONTEIX et A. MARQUET, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **266**, 1797.
- (3) a) H. LEUCHS et D. RADULESCU, *Ber.*, 1912, **45**, 189; — b) H. LEUCHS et J. WUTKE, *Ber.*, 1913, **46**, 2420; — c) H. LEUCHS, *Ber.*, 1913, **46**, 2435; — d) H. LEUCHS, *Ber.*, 1915, **48**, 1015.
- (4) C. K. INGOLD et C. L. WILSON, *J. chem. Soc.*, 1934, p. 775.
- (5) C. RAPPE et H. BERGANDER, *Acta chem. scand.*, 1969, **23**, 214.
- (6) N. H. CROMWELL et R. P. AYER, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 133.
- (7) E. L. ELIEL, *Stereochemistry of carbon compounds*, 1^{re} édition, McGraw-Hill Book Company, Inc, 1962, p. 63.
- (8) M. RABAN et K. MISLOW, *Topics in stereochemistry*, 1967, **2**, 199.
- (9) J. P. GUETTE, L. LACOMBE et A. HOREAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267**, 166.
- (10) M. J. LUCHE et A. MARQUET, à paraître.
- (11) C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 4009.
- (12) H. C. BROWN et C. P. GARG, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2952.
- (13) H. DAVIES et W. H. PERKIN, *J. chem. Soc.*, 1922, **121**, 2214.
- (14) J. SALKIND, *Chem. Zbl.*, 1914, **2**, 1271.
- (15) L. M. JACKMAN et J. W. LOWN, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 3778.
- (16) J. A. BARLROP, R. M. ACHESON, P. G. PHILPOTT, K. E. MACPHEE et J. S. HUNT, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 2928.
- (17) G. AGAHIGAN, H. PLANT, G. D. VICKERS et J. V. VEEN, *Anal. Chem.*, 1967, **39**, 1583.
- (18) BRUZAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1933, **196**, 122.
- (19) A. MCKENZIE, R. ROGER et G. O. WILLS, *J. chem. Soc.*, 1926, p. 779.
- (20) E. L. ELIEL et D. E. RIVARD, *J. org. Chem.*, 1952, **17**, 1252.

